

对比模型

DBP在大鼠和人类生殖细胞中的影响

产前暴露于一种可以软化塑料的化学物质邻苯二甲酸二丁酯 (di(n-butyl) phthalate, DBP) 已与雄性动物生殖系统的疾病谱相关联, 并且有证据表明这可能对人类睾丸生殖细胞产生不良影响。刊登在*EHP* [123(3):223–230 (2015)]上的一项新研究针对生殖细胞中DBP相关影响的机制提供了新证据, 并提出大鼠模型可能适用于研究DBP对人类生殖细胞的影响。

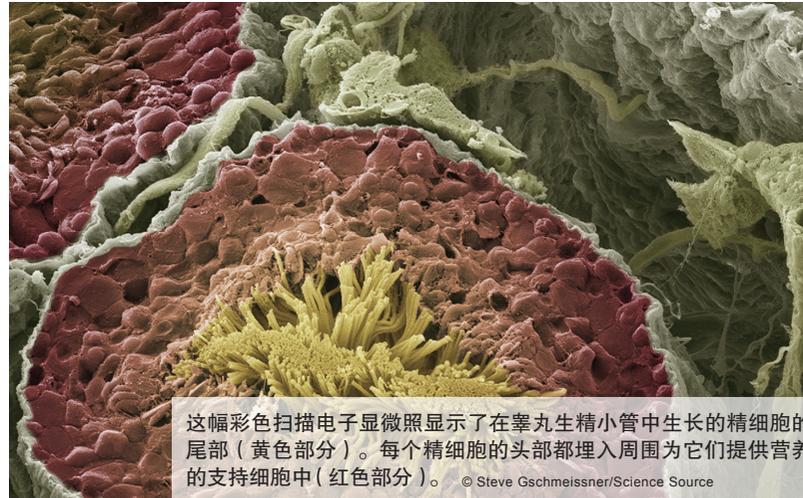
睾丸组织包括分泌雄激素的间质细胞以及形成生精小管结构并支持生殖细胞产生且在成熟后会生成精子的支持细胞。产前暴露于某些内分泌干扰剂可能会干扰间质细胞功能并破坏以雄激素为导向的男性生殖系统发育。这种破坏的潜在结果就是睾丸发育不全综合征 (testicular dysgenesis syndrome, TDS), 其特点是出生时生殖器畸形、精子生成受损以及成年后患睾丸癌风险增加。

有证据显示在过去几十年中TDS相关疾病有所增加, 一些研究人员推测这可能是内分泌干扰物导致的。动物实验表明, 尽管DBP是这样一种化合物, 但它对人胚胎睾丸间质细胞的雄激素生成并无影响。然而, 在大鼠胎鼠和小鼠睾丸中以及人胚胎睾丸异种移植 (将睾丸组织植入小鼠皮肤下) 的样本中已观察到生殖细胞的异常, 这可能是由于DBP对睾丸间质细胞的相关影响。新一轮调查正在研究这些异常现象如何发生以及它们在物种间是否具有可比性。

目前的研究主要集中在已提出的3种生殖细胞异常现象上: 异常集中或聚集的生殖细胞、带多核的生殖细胞 (又称为多核精原母细胞, MNGs)、生殖细胞数量的减少。任何一种异常都表明在生殖细胞的形成或成熟过程中出现了错误。

在一组实验中, 受孕大鼠从胎龄13.5天起, 每天接受0、4、20、100或500 mg/kg剂量的DBP。在胎龄17.5天、21.5天及出生后第4天采集雄性后代的睾丸, 通过显微镜检查以识别和列举细胞类型、确定生殖细胞的发育阶段 (未分化或分化阶段) 并评估支持细胞和生殖细胞间的相互作用。从每只胎龄21.5天的雄性胎鼠中取一个睾丸以分析这些成分的基因表达。在另一组实验中, 接受人类胚胎睾丸异种移植的小鼠每天接受0毫克/千克或500毫克/千克剂量的DBP, 为期3周, 此后对异种移植的样本进行和前一组大鼠相同的分析。

虽然DBP暴露对人类组织的影响较轻, 而且在异种移植中聚集现象尤其罕见, 但是DBP暴露对大鼠和人类样本产生了相似的影响。在未分化生殖细胞中细胞数量减少更



这幅彩色扫描电子显微照显示了在睾丸生精小管中生长的精细胞的尾部 (黄色部分)。每个精细胞的头部都埋入周围为它们提供营养的支持细胞中 (红色部分)。 © Steve Gschmeissner/Science Source

多见, 而在分化生殖细胞中往往更多出现聚集和MNGs。细胞聚集似乎是由支持细胞和生殖细胞相互作用的减弱引起的, 但是它们的基因表达正常。

这项研究的特别优势在于其着重探讨对生精索的影响, 而生精索在大鼠和人体组织中相似。“这项研究强调, 应该将注意力转向发育过程中邻苯二甲酸酯暴露对生精索的影响,” 未参与此项研究的布朗大学医学院病理学和实验室医学教授Kim Boekelheide表示。“我认为这篇文章很好地指出了这点, 并提出了一些可以用来观察那些影响的工具。”

然而, 目前有关DBP对人类健康影响的研究结果并不明确。“虽然我们的研究结果表明DBP对人类胚胎睾丸中的生殖细胞有少量影响, 但是据目前我们的了解, 这些影响中没有一个是和睾丸生殖细胞癌的起源直接相关,” 研究合著者、英国医学研究委员会爱丁堡生殖健康中心 (MRC Centre for Reproductive Health in Edinburgh) 资深博士后研究员Sander van den Driesche表示。“在生育方面, 胚胎阶段DBP对生殖细胞的影响会对成年期产生影响。”他说。然而, 他指出大鼠中的此类影响与DBP诱导的睾酮生成抑制有关, 正如前面指出的, 这种影响在人类胚胎睾丸中可能不会发生。

Julia R. Barrett, 硕士, 生命科学编辑, 居住在威斯康辛州麦迪逊市的科学作家和编辑。她是美国科学作家协会 (National Association of Science Writers) 会员和生命科学编辑委员会 (Board of Editors in the Life Sciences) 的成员。

译自*EHP* 123(3):A69 (2015)
翻译: 罗 琤 审核: 徐瑾真

本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A69>